

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 212

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GUIRAUD Annik, Françoise
née le 7 Avril 1937, à Paris 10è

Présentée et soutenue publiquement le 1963

LE SULFATE D'HYDROXYCHLOROQUINE
DANS LE TRAITEMENT DU
LUPUS ERYTHEMATEUX
(A PROPOS DE 34 CAS)

Président :

Mr. DEGOS

Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GUIRAUD Annik, Françoise
née le 7 Avril 1937, à Paris 10^e

Présentée et soutenue publiquement le

LE SULFATE D'HYDROXYCHLOROQUINE
DANS LE TRAITEMENT DU
LUPUS ERYTHEMATEUX
(A PROPOS DE 34 CAS)



Président :

Mr. DEGOS

Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillie (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	{ BINET (L.)
Physiologie	{ BARGETON (D.)
	{ LEPAGE (F.)
Physiologie et pathologie obstétricale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	N...
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CONTE (M.)
Thérapeutique	

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	VARANGOT (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	RENAUD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-physiologie (Laennec)	LELONG (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MARIE (J.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Pitié)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	GOSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique traumatologique	LEMAIRE (A.)
Sémiologie médicale	GAULTIER (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	PADOVANI (P.)
Clinique urologique (Necker)	DOMART (A.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (G.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)		BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Pathologie chirurgicale	GERMAIN (A.) LATASSE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHTER (G.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROQUE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch.	Pathologie médicale	
Histologie	MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRÈS (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) BOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie	{ NICHOT (P.) DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physiologie	{	Psychiatrie infantile	{
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	{ DELBARRE (F.) GERNEA (P.) CHAPUT (H° A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	{ ABULKER (P.) AMFLINX (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Grand-Père,

A ma Grand-Mère,

A mes Parents,

A mon Mari,

A Monsieur le Professeur DEGOS

Professeur de la Clinique des Maladies
cutanées et syphilitiques à la Faculté de
Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint Louis

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse.

En témoignage de notre très res-
pectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur de GRACIANSKY

Médecin de l'Hôpital Saint Louis

En témoignage de profonde
gratitude pour l'enseignement
qu'il nous a donné dans son
service et la bienveillante sym-
pathie qu'il nous a toujours té-
moignée.

A son Assistant

Monsieur le Docteur GRUPPER

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a toujours
conseillé avec bienveillance
et sollicitude.

A Monsieur le Professeur Agregé DUPERRAT
Médecin de l'Hôpital Saint Louis

Il a eu la très grande bonté de
s'intéresser à cet ouvrage, et
nous a permis de recueillir dans
son service plusieurs de nos ob-
servations.

A Monsieur le Professeur MERKLEN

Professeur de Médecine Expérimentale
et Comparée à la Faculté de Médecine
de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint Louis

Auprès de qui j'ai pu acquérir de
si précieuses notions de dermato-
logie tropicale.

Qu'il en soit remercié.

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux (L.E.) ou maladie de Cazenave est incontestablement la dermatose ayant suscité le plus de travaux au cours des dix dernières années.

Les travaux thérapeutiques de beaucoup les plus féconds, sont centrés, d'une part sur les corticoïdes, d'autre part sur les antipaludiques de synthèse (A.P.S.) Si les premiers semblent être une déduction logique de la conception moderne faisant du L.E. une maladie du collagène, les seconds ont un caractère empirique, sans précédent dans la thérapeutique dermatologique moderne.

Leur caractère régulièrement actif sur toutes les formes du L.E. ou des syndromes apparentés (L.E. chronique, L.E. aigu et lucites), quelles qu'en soient les localisations (à la face, au cuir chevelu, aux muqueuses, etc.....) ou les formes symptomatiques (formes congestives, herpès crétacé ou forme congestive tumidus), leur maniabilité, avec peu d'incidents et d'accidents et leur utilité sur les collagénoses voisines débordant la dermatologie (dermatomyosite, péri-artérite noueuse, polyarthrite chronique évolutive) font des A.P.S. une des thérapeutiques les plus employées à l'heure actuelle en dermatologie et en médecine générale.

Après un bref historique des A.P.S., nous étudierons successivement :

- dans une première partie :

- 1°) - l'expérimentation étrangère de l'hydroxychloroquine
- 2°) - les propriétés physiologiques de ce produit,

- dans une deuxième partie :

- 1°) - notre matériel d'expérimentation (34 cas)
- 2°) - la posologie que nous avons prescrite
- 3°) - les effets secondaires observés
- 4°) - les résultats thérapeutiques obtenus.

Puis dix observations choisies parmi les plus typiques compléteront cette étude.

oOo

BREF HISTORIQUE DES A. P. S.

La révolution apportée par les anti-paludiques de synthèse dans le traitement du lupus érythémateux (L. E.) n'est qu'apparente. En effet, elle est due à l'oubli immérité de l'action remarquable de la quinine dans cette affection.

Utilisée d'abord en Amérique par Payne (1894) (36) puis conseillée en Europe par Kaposi et Hollander (25) à la fin du XIX^e siècle, par Jadassohn et Brocq (3) plus tard, elle a été abandonnée, peut-être en raison des accidents de cinchonisme (cécité par névrite optique entre autres). Le premier anti-paludique de synthèse, la Praequine ou Plasmoquine, n'a été employée que par des auteurs isolés (Martenstein (39), Lisner (30) Purckhauer (39) peut-être en raison de la vogue grandissante d'autres thérapeutiques, telles que le bismuth, l'arsenic ou les sels d'or, inspirées par les conditions étiologiques de l'époque.

L'introduction de l'Atébrine est due à l'auteur russe Prokoptchouck (38) (1940) mais ce n'est qu'en 1952 que l'auteur anglais Page (35) la fait connaître dans les pays anglo-saxons, où cette thérapeutique apparemment empirique prend un caractère véritablement révolutionnaire. Cependant ce traitement reste grevé de nombreux inconvénients, avant tout la coloration jaune des téguments souvent persistante pendant des mois et plus inesthétique que la dermatose elle-même. De plus, au cours du trai-

tement, de nombreux accidents peuvent apparaître dont l'agranulocytose, parfois mortelle, est le plus grave (Haserik) (22).

C'est en 1953 que, simultanément, Goldman (13) aux Etats-Unis, et Grupper (16-17) en France, proposent avec la chloroquine le traitement par les A.P.S. incolores qui sont rapidement devenus le traitement le plus courant et le plus maniable du lupus érythémateux. Si, lors des premiers essais, le Chloroquine ne trouvait son indication majeure que dans les formes chroniques du L.E., par la suite les formes sub-aiguës et même aiguës, bénéficièrent de ce traitement. En novembre 1954, Grupper Raiter, Hewitt, Dausset, et Lavergne (21) présentaient le premier cas de L.E. aigu authentique et complet, guéri en apparence par la chloroquine seule.

Par la suite on relève dans la littérature plusieurs autres cas de L.E. subaigu ou aigu avec manifestations viscérales à signification péjorative, notamment des néphropathies, qui, après une corticothérapie initiale, décevante, car sans effet, ou en raison d'une contre-indication formelle, ont été soumis à la chloroquine avec des résultats aussi favorables que dans l'observation princeps. (Degos, (7), Layani (28), Brini, Duverne, Nonclercq, Remonchant, Mazaud et Giudicelli).

Toutefois les incidents, incontestablement fréquents et nombreux, quoique minimes en comparaison de ceux notés avec l'Atébrine, posaient des problèmes de posologie et de tolérance. En effet, la chloroquine détermine

1° - des bourdonnements d'oreille, des troubles digestifs, (brûlures épigastriques, nausées, vomissements parfois diarrhées) dans un fort pourcentage de cas.

2° - amaigrissement, parfois accompagné de tremblements, insomnie, anxiété, agitation, cauchemars, lors d'un traitement prolongé.

3° - des troubles cutanés :

- pigmentation des muqueuses, (vélo-palatine) de la peau (lit de l'ongle, face antérieure des jambes).
- plus rarement :
 - . canitie, le plus souvent transitoire,
 - . dermite lichénoïde en placards circonscrits.

4° - des troubles oculaires, impressionnants, mais rares, consistant essentiellement en une paralysie accommodative par inhibition passagère des processus ciliaires, troubles bénins transitoires.

Hobbs et Calman (24) ont constaté chez 22 malades (sur 28) une kératopathie particulière, souvent annoncée par la perception de halos lumineux, et qui comporte :

- . soit un oedème de la cornée,
- . soit, à un stade plus avancé, des opacifications punctiformes ou en stries linéaires siégeant dans les couches superficielles de la cornée, dans la membrane de Bowman.

5° - Mais on doit signaler par contre que l'utilisation prolongée de la Chloroquine n'a jamais déterminé de troubles hématologiques, leucopénie, granulopénie en particulier, rénaux ou hépatiques.

D'autres A.P.S. voyaient le jour dans les années suivantes :

. L'Amodiaquine ou Camoquine dont la posologie usuelle est supérieure à celle de la Chloroquine. Bien supportée par certains malades intolérants à la Chloroquine, elle semble néanmoins responsable d'un plus grand nombre de pigmentations cutanées et vélo-palatines, de myalgies et de troubles oculaires. Certains auteurs (Perry (37) Glick (12) notamment) ont également signalé des cas d'agranulocytose fatale provoquée par ce médicament.

. le 2 - 5 dihydroxybenzoate de chloroquine qui se signale, lui, par sa meilleure tolérance digestive, mais semble de beaucoup le moins actif des A.P.S., tant dans le traitement du L.E. aigu que du L.E. chronique (Castelain) (4).

Enfin, fut synthétisé, le sulfate d'hydroxychloroquine dont nous nous proposons ici d'étudier la valeur thérapeutique dans le traitement du lupus érythémateux.

oOo

EXPERIMENTATION ETRANGERE

Le dernier né des A.P.S., le sulfate d'hydroxy-chloroquine a déjà fait l'objet de plusieurs études :

A - Aux U.S.A.

I - En 1956, Lewis et Frumess (29) communiquèrent les résultats qu'ils avaient obtenus avec 23 malades choisis pour n'avoir retiré de la précédente thérapeutique (Chloroquine ou Amodiaquine) qu'un bénéfice minime, ou n'avoir pu la tolérer en raison d'effets secondaires sévères. (Tableau N°1)

- Posologie

La dose initiale a été de 800 mg/jour, la dose thérapeutique de 1.600 mg, avec réduction par paliers (de 200 mg en 200 mg), l'ensemble du traitement n'ex-cédant pas 6 semaines.

- Résultats

a) Activité : 17 malades (77 %) présentèrent une amélioration de + de 50 %.

5 malades (23 %) ne présentèrent aucune activité visible de la maladie durant une période de huit semaines après l'instauration de l'Hydroxychloroquine.

b) Tolérance : 15 patients (68 %) ressentirent des effets secondaires d'importance variable, allant

TABLEAU N° 1

		Traitements antérieurs	Traitement par Hydroxychloroquine	
Nb de cas	Durée moyenne (ans)	Résultats	Résultats	Effets secondaires.
11	6.3	Réponse insuffisante	2 Excellents 6 Amélioré de 50% 2 " " ~50% 1 Traitement stoppé	5 Nuls 3 Légers 1 Tolérable 1 Nécessitant l'arrêt temporaire du traite. t 1 Nécessitant l'arrêt complet du traite. t
5	3.1	Traitements arrêtés à cause des effets secondaires intolérables	2 Excellents 1 Amélioré de 50% 1 " " 50% 1 sans amélioration avec effets secondaires	1 Nul 1 Léger 2 Nécessitant l'arrêt temporaire du trait. t 1 Nécessitant l'arrêt complet du traitement
6	1.8	Malades n'ayant subi aucun traitement	5 excellents. 1 Amélioré de 50%	1 Nul 2 Légers 1 Tolérable 2 Nécessitant l'arrêt temporaire du trait. t
Total	22	11 Insuffisants 5 Effets second. intolérables 6 Non traités	9 Excellents 8 Amélioré de 50% 3 " " ~50% 1 Sans amélioration 1 Traitement stoppé	7 Nuls 6 Légers. 2 Tolérables 5 Nécessitant l'arrêt temporaire du trait. t 2 Nécessitant l'arrêt complet du traitement.

de ceux assez sévères pour interrompre la prise de ce médicament à de légères réactions éphémères.

Quelles qu'aient été ces réactions, elles s'estompèrent à l'arrêt du traitement. Après une courte interruption, la reprise du traitement à une dose moindre, ne produisit aucune réapparition des effets secondaires.

II Cornbleet (5) a étudié l'effet de l'Hydroxychloroquine chez 7 malades atteints d'une forme chronique et résistante de L.E. (Tableau N° 2)

- Posologie

A une dose initiale de 600 mg/jour a succédé au bout de 2 semaines en moyenne une dose de 400 mg/

- Résultats :

Après 2 à 4 mois de traitement, Cornbleet a noté chez tous ses malades une régression considérable et parfois même complète des lésions cutanées, sans aucune apparition d'effets secondaires.

TABLEAU N° 2

Nb de cas	Durée Moyenne ans	Action des traitements antérieurs	Action de l'Hydroxychloroquine	
			Résultats	Effets secondaires
5	7	Améliorés	3 excellents 2 améliorés de 50%	5 nuls
2	3	Stabilisés	1 excellent 1 amélioré de 50%	2 nuls
Total		Nota. les effets secondaires ne sont pas mentionnés	4 excellents 3 améliorés	7 nuls

III - Mullins, Watts et Wilson (34) ont, pour leur part expérimenté l'Hydroxychloroquine chez 40 malades atteints de 3 types différents de L.E. (Tableau N° 3)

- Posologie

Selon le type de L.E. (classé d'après la méthode de Michelson) ils ont adopté les doses suivantes :

Type de L.E.	Dose attaque mg/jour	Dose entretien mg/jour
L.E. chronique	600 à 1200	600 à 800
L.E. aigu	600 à 1600	200 à 400
L.E. subaigu	1600 à 2400	1200 à 2000

Les doses d'entretien étant prolongées, selon les cas de 3 à 14 mois.

- Résultats

1) Chez les 17 L.E. oedémateux, qui, en fait, se rapprochent beaucoup de notre lucite, et sont caractérisés par des plaques erythémateuses, infiltrées, généralement limitées aux zones exposées à la lumière, les lésions disparurent en 4 à 14 jours et il n'y eut qu'une seule intolérance digestive.

2) Chez les 18 L.E. discoïdes chroniques, les résultats furent bons ou même excellents et il y eut un seul cas d'intolérance (gastralgies)

3) Sur les 5 L.E. subaigus, traités il y eut :

- 2 résultats excellents (à noter toutefois l'importance des doses d'entretien : 1200 et 2000 mg/jour).

- 1 amélioration

- 2 effets nuls, chez des malades qui ne supportèrent pas les doses élevées d'hydroxychloroquine.

TABLEAU N° 3

Type de L.E.	Nb de cas	Durée moyenne (ans)	Résultats des traitements antérieurs	Action de l'Hydroxychloroquine	
				Résultats	Effets second.
L E O	17	de 1 mois à 10 ans	Non décrits	16 excellents 1 nul	16 nuls 1 intolérance
L E D	18	de 1 an à 20 ans	non décrits	14 excellents 3 bons 1 nul	18 nuls
L E S	5	de 6 mois à 4 ans	non décrits	2 excellents 1 bon 2 nuls	3 nuls 2 diarrhées
T O T A L	40			32 excellents 4 bons 4 nuls	37 nuls 2 diarrhées 1 intolérance

IV - En 1957, Bennett et Rees (2) ont soigné avec l'Hydroxychloroquine, 14 malades atteints de L.E. (13 L.E. dis-coïde chronique et 1 L.E. subaigu) et effectué des comparaisons avec d'autres antimalariques que leurs malades avaient reçus antérieurement. (Tableau N° 4)

- Posologie

Leur posologie a varié de 200 à 800 mg/jour et les traitements se sont échelonnés sur 3 à 6 semaines.

- Résultats

Bennett et Rees ont obtenu :

- 9 bons résultats
- 2 améliorations
- 3 effets nuls.

Chez 4 des malades qui obtinrent de bons résultats, l'Hydroxychloroquine était, soit le seul antimalarique bien toléré, soit le seul efficace. Cependant 2 des malades non améliorés par l'Hydroxychloroquine l'avaient été par la Quinacrine ou la Chloroquine.

Il y eut des effets secondaires chez 4 malades (nervosité, éruption morbilliforme, qui disparût à l'interruption du traitement, spasmes intestinaux et enrouement dans 1 cas où l'hydroxychloroquine était le seul A.P.S. toléré par le malade).

Tous ces malades avaient pris de la Chloroquine et les résultats avaient été identiques :

- 9 bons résultats
- 2 améliorations
- 3 effets nuls.

Mais 8 de ces 14 malades avaient présenté des réactions secondaires :

- 2 amaigrissements
- 2 troubles de l'accomodation
- 2 troubles nerveux légers
- 1 perturbation gastro intestinale
- 1 éruption morbilliforme

que l'arrêt ou la diminution des doses d'Hydroxychloroquine administrées avaient fait disparaître.

TABLEAU N° 4

Nb de cas	Durée moyenne (ans)	Résultats des traitements : antérieurs (chloroquine)	Action de l'Hydroxychloroquine	
			Résultats	Effets secondaires
10	6 mois	bons mais éruption morbiliforme	1 bon	néant
8	10.5	bons mais 1 amaigrissement 2 troubles visuels 1 trouble gastro intestinal 1 trouble nerveux	1 amélioré 5 bons 2 néants	1 éruption 1 enrouement
2	2.5	améliorés sans effets secondaires	1 bon 1 amélioré	1 trouble gastro intestinal
3	9.5	aucun résultat 1 trouble nerveux 1 amaigrissement	2 bons 1 nul	1 trouble nerveux
Tota l	14	2 améliorés 9 bons 3 nuls 7 effets secondaires	2 améliorés 9 bons 3 nuls	4 tolérables
. cas n° 1 LE		subaigu		

B - En Grande-Bretagne

En 1958, Patricia Goode (14) a étudié l'effet de l'hydroxychloroquine chez 10 malades présentant tous un L.E. chronique sévère de la face; 9 d'entre eux avaient reçu auparavant de la Chloroquine et avaient manifesté une intolérance, due à ses effets secondaires, obligeant à arrêter le traitement. (Tableau N° 5)

- Posologie

Goode a commencé le traitement avec 400 mg/jour puis a augmenté la dose tous les 15 jours jusqu'à l'obtention d'un résultat clinique satisfaisant. La dose maxima

journalière a été de 2.000 mg/jour, et dans tous les cas, le traitement s'est poursuivi pendant 6 mois environ.

- Résultats :

P. Goode a obtenu :

- 7 bons résultats
- 3 améliorations

- Tolérance

La tolérance a été excellente avec un seul effet secondaire : une légère dyspepsie.

TABLEAU n° 5

Nb de cas	Durée moyenne (ans)	Résultats des traitements antérieurs	Action de l'hydroxychloroquine	
			Résultats	Effets secondaires
1	8.5	excellents mais troubles oculaires sé- rieux	1 excellent	néant
5	12	Bons mais trou- bles secon- daires, nausées dyspepsie et troubles ocu- laires)	4 excellents 1 améliorés	1 dyspepsie 4 nuls
2	10	aucun résul- tat mais trou- bles secon- daires (dyspepsie)	2 améliorés	2 néant
1	20	sans résultat dyspepsie	1 amélioré	1 dyspepsie
1	4.5	non traité	1 amélioré	néant
T O T A L		1 excellent	5 excellents	8 nuls
		5 bons mais effets secon- daires 3 nuls avec effets secon. 1 non traité	5 améliorés	2 dyspepsies
10				

VI - Taylor (43) a traité par l'Hydroxychloroquine 14 cas de L. E. , tous réfractaires à la chloroquine (Tableau n° 6)

- Posologie :

Commençant le traitement à 400 mg, il a prescrit jusqu'à 3.200 mg/jour, la durée du traitement pouvant atteindre 17 mois.

- Résultats :

Taylor nota :

- 5 guérisons complètes
- 7 améliorations
- 2 réponses nulles

- Tolérance :

Sur 14 malades traités :

- 4 souffrirent de dyspepsie
- 1 souffrit de constipation

Mais ces troubles disparurent dès que les doses furent réduites. D'autre part, Taylor préconisa la limitation des doses, estimant que "le bénéfice retiré de l'augmentation de la dose au-dessus de 1.200 mg/jour est douteux".

TABLEAU n° 6

Nb de cas	Durée moyenne (ans)	Résultats des traitements antérieurs (mépacrine chloroquine)	Action de l'hydroxychloroquine	
			Résultats	Effets secondaires
2	8	très améliorés	2 excellents	2 nuls
5	15	améliorés	3 excellents 2 améliorés	3 nuls 1 érythème 1 anémie
5		évidents	5 améliorés	2 nuls 3 dyspepsies
2		nuls	sans résultat	1 dyspepsie 1 constipation

Rem. Taylor et Coles ne font aucune mention des troubles secondaires ayant pu résulter des précédents traitements

C - En France :

Keruzore, Coste, Delbarre (26) ont étudié l'action de la Chloroquine et de l'Hydroxychloroquine sur les rhumatismes inflammatoires (128 cas décrits) et conclu à leur indiscutable efficacité. Ils ont affirmé en outre :

1) La meilleure tolérance de l'Hydroxychloroquine : 16 % d'incidents secondaires avec celui-ci, contre 31 % pour la Nivaquine.

2) la possibilité offerte par l'Hydroxychloroquine de réduire le traitement hormonal.

A la lumière des différentes études précitées, deux conclusions peuvent d'ores et déjà être tirées :

1°) L'emploi de l'Hydroxychloroquine dans 101 cas de L.E. chronique et 6 cas de L.E. subaigu, pour la plupart choisis en raison de leur résistance ou de leur intolérance aux autres A.P.S., a permis de constater une amélioration chez 90,7 % des malades dont 61 % équivalant à une guérison, 29,7 % à une atténuation sensible des lésions ; dans 9,3 % des cas seulement, on ne constate aucune modification des lésions cutanées.

2°) Les effets secondaires importants qui avaient fait renoncer aux autres traitements, ne se rencontrèrent que chez 10 malades, alors que 76 autres ne présentèrent aucune réaction secondaire et 21 une réaction légère ou insignifiante

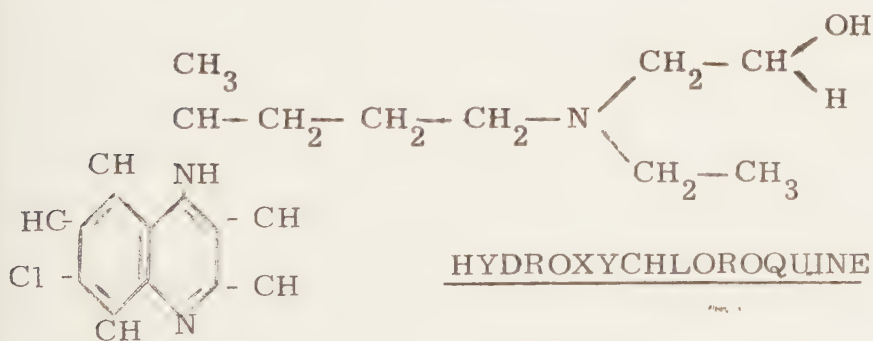
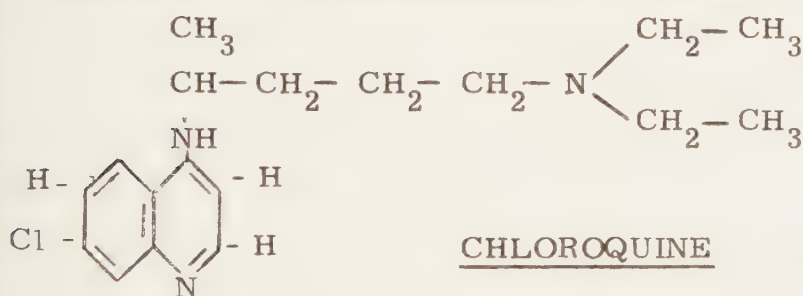
Ce sont là deux points importants du traitement par l'Hydroxychloroquine sur lesquels nous nous réservons de revenir ultérieurement.

TABLEAU RECAPITULATIF

Nb de cas.	Comparaison des différents cas présentés par :		
	Nom des auteurs	Résultats	Effets secondaires
22	Lewis Frumess	9 Excellents 8 Améliorés de +50% 3 Améliorés de -50% 2 Sans amélioration (1 traitement arrêté)	7 Nuls 6 Insignifiants 2 Tolérables 5 Entraînant l'arrêt temporaire du traitement 2 Entraînant arrêt complet du traitement
40	Mullins Watts Wilson	32 Excellents 4 Améliorés de +50% 4 Nuls	37 Nuls 2 Tolérables 1 Intolérance
14	Bennett Rees	2 Améliorés 9 Bons 3 Nuls	4 Tolérables 10 Nuls
14	Taylor Coles	5 Excellents 7 Améliorés 2 Nuls	7 Nuls 2 Intolérables 5 Insignifiants
10	Goode	5 Excellents 5 Améliorés	8 Nuls 2 Tolérables
7	Corn bleet	4 Excellents 3 Améliorés	7 Nuls
107	Total	65 Excellents 32 Améliorés 10 Nuls	76 Nuls 10 Tolérables 11 Insignifiants 10 Entraînant l'arrêt du traitement

L'HYDROXYCHLOROQUINE

L'Hydroxychloroquine (7 chloro 4 { 4 - N - éthyl - N - β hydroxy - éthylamino - 1 - méthylbutylamino - quinoline) est un 4 aminoquinoléine, différant du diphosphate de Chloroquine par la substitution d'un groupe hydroxyéthyl à l'un des groupes éthyl de la chaîne latérale :



Ce corps a été synthétisé et décrit par Surrey et Hamerger en 1950 : c'est un solide cristallisé, incolore, stable, soluble dans l'eau et dont les propriétés ont fait l'objet d'une longue expérimentation, notamment en ce qui concerne sa localisation dans les tissus

et son élimination par l'organisme.

- Physiologie

Administrée par voie buccale, la presque totalité de la dose d'Hydroxychloroquine traverse, comme tous les A.P.S., la muqueuse digestive dans les dernières anses iléales. Ce médicament est véhiculé dans le sang par les fractions protidiques et on le retrouve dans le plasma, ainsi que dans les éléments figurés du sang, il se fixe sur tous les viscères qui présentent une pexie ou une affinité différente d'un organe à l'autre.

Mc. Chesney (32), qui a particulièrement étudié le stockage viscéral de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, note que celui-ci dépasse de plusieurs dizaines ou centaines de fois celui du plasma.

A égalité de doses, la pexie viscérale et plasmatique est beaucoup plus forte pour l'Hydroxychloroquine que pour la Chloroquine (Tableaux I et II)

Tableau I - Concentration plasmatique
après administration P.O. de 8 mg/kg.
chez le chien. (en μ g/litre)

Durée d'action en heures	Chloroquine		Hydroxychloroquine	
	valeurs	moyenne	valeurs	moyenne
1	40 à 170	84	200 à 330	265
3	10 - 300	128	160 - 540	290
6	0 - 220	75	50 - 150	101

Tableau II - Concentrations tissulaires

Après administration P. O. de 5 mg/kg puis 2,5 mg/kg 6 h. et 24 h. après la première dose chez le rat (en mg/kg).

	Foie	Thymus	Rein	Coeur	Rate	Sang
Chloroquine	13.6	5.6	6.3	2.7	10	0.11
Hydroxychloroquine	27.5	7.1	8.7	4.-	8.3	0.15

La tolérance de l'Hydroxychloroquine est très satisfaisante; on a pu donner, par voie intramusculaire, des doses d'Hydroxychloroquine atteignant 25 mg/kg à des chiens qui ne supportaient pas 8 mg/kg de Chloroquine.

Quant à l'élimination de l'Hydroxychloroquine et de la Chloroquine si,

1 °) chez le rat, elle est comparable : 7 % dans les urines et 20 % dans les fèces.

2 °) chez l'homme, pour une dose égale à 200 mg ingérée en une seule prise,

- l'élimination de l'Hydroxychloroquine atteint à peine le tiers de celle de la Chloroquine.

- cette élimination se fait à raison de :

- . 25 % en 3 jours par les matières fécales
- . 6 % en 10 jours par les urines.

En ce qui concerne la fixation de l'Hydroxychloroquine au niveau de la peau, les expériences de Mc. Chesney, Nachod et Tainter ont montré qu'elle est plus élevée que celle de la Chloroquine.

MATERIEL D'EXPERIMENTATION

Notre étude a porté sur :

- 34 cas de L.E.

Afin de préciser les résultats thérapeutiques de cette étude, nous avons voulu distinguer plusieurs types de lupus et nous nous sommes heurtés aux problèmes nosologiques que posent les différentes formes de L.E. Fallait-il distinguer, avec Duperrat (11) :

- L.E. disséminés fixes,
- et L.E. disséminés évolutifs,

ou adopter la classification classique, car admise par la presque totalité des auteurs :

- L.E. chronique
- L.E. subaigu
- L.E. aigu

C'est cette dernière que nous avons choisie, incluant sous la rubrique :

L.E. chronique

Les L.E. présentant :

- 1) des signes cutanés typiques, fixes, plus ou

moins actifs, siégeant à la face ou au cuir chevelu, exceptionnellement aux mains, revêtant soit la forme d'herpès crétacé, de séborrhée concrète, de lésions du type tumidus, ou parfois de lésions micro-lupiques.

2) pas de signes biologiques d'inflammation :

- ni augmentation de la V.S.
- ni leucopénie
- ni anomalie sérologique

3) une histologie typique.

L.E. aigu

Dont le diagnostic se fera sur :

1) des lésions cutanées, typiques :

- érythème "en vespertilio."
- localisation caractéristique au dos des mains et à la pulpe des doigts, au coude, à la plante des pieds, tendon d'Achille et à la région mastoïdienne rétro-auriculaire.
- taches purpuriques ou "white centred petechies"

2) des manifestations de multi-viscérite :

A - cliniques

- . endopéricardite
- . pleurésie récidivante
- . mais surtout manifestations: - articulaires, rénales, -neuro psychiques,

B - biologiques

- . accélération de la V.S.
- . leucopénie avec neutropénie
- . faux B.W. positif
- . diminution du pouvoir complémentaire du sérum,
- . présence d'agglutinines irrégulières et d'anticorps, avant tout anti D.N.A. (41-42)

- . effondrement des β_1 - A globulines, test qui est observé dans 45 % des syndromes néphrotiques et ne prend donc toute sa valeur que dans la maladie lupique sans syndrome néphrotique.
- . présence d'acide 2 - 5 DHPPA dans les urines (20)
- . et surtout la présence de cellules de Hargraves et du phénomène de Haserick.

On sait que certains auteurs contestent l'authenticité de L.E.A. en dehors de la découverte de L.E.cells. ou du phénomène de Haserick bien qu'on connaisse dans la littérature des cas ayant évolué jusqu'à la mort sans avoir jamais présenté, malgré les recherches réitérées, de cellules de Hargraves.

Quant à l'histologie, il n'y a pas de signature anatomique formelle et les réponses vont du "lupus probable" au "compatible avec le diagnostic de lupus". De toute façon, ces constatations sont centrées sur l'appareil artériolaire, siège certain de dépôts fibrinoides, et peut-être des complexes antigènes-anticorps.

Enfin entre ces deux extrêmes on range :

L.E. Subaigu

Cadre d'attente dans lequel on fait entrer :

- soit des formes discoïdes, qui, après une phase de quiescence, semblent entrer en activité, avec dissémination des lésions à la région pré sternale, au thorax, aux avant-bras, ou apparition d'anomalies humérales (augmentation de la V.S., leucopenie, faux B.W. etc.)

- soit des cas identiques en tous points à ceux qui, par les participations de multiviscérite, entraient dans le L.E. aigu et dans lesquels, au cours de toutes les recherches, on ne trouve pas de cellules de Hargraves.

En fait, il existe entre le L.E. chronique et le L.E. aigu de nombreuses formes de passage qui soulèvent encore des discussions entre, d'une part, les partisans de la théorie uniciste, et d'autre part, les tenants de la théorie dualiste.

En ce qui nous concerne, pour plus de clarté, nous avons choisi la classification classique, reposant essentiellement sur :

- . la morphologie des lésions cutanées
- . l'absence ou la présence de manifestations humorales
- . l'évolution de la maladie.

C'est ainsi que nous avons distingué, dans cette étude portant sur 18 femmes et 16 hommes présentant des lésions datant de 1 à 11 ans :

- . 28 cas de L.E. chronique
- . 4 cas de L.E. subaigu
- . 2 cas de L.E. aigu

Parmi les 34 cas, 24, se partageant en :

- . 2 L.E. aigu,
- . 3 L.E. subaigu
- . 19 L.E. chronique

avaient antérieurement reçu des traitements par les antipaludiques de synthèse, Chloroquine, Amodiaquine ou Hydroxybenzoate de chloroquine.

Ceci nous permettra, tout au long de cette étude, de comparer l'efficacité thérapeutique de l'Hydroxychloroquine à celle des autres antimalariques.

POSOLOGIE

Notre posologie a été déterminée par les résultats antérieurement obtenus avec les autres A.P.S., homologues de l'hydroxychloroquine, ce qui nous a conduit à adopter des doses inférieures à celles prescrites aux Etats-Unis.

Nous inspirant de la posologie prescrite par Grupper avec la Chloroquine, nous avons employé des doses plus ou moins élevées selon les cas :

1 - Dans les L.E. aigus, où certains signes généraux et fonctionnels ou des manifestations cutanées étendues à caractère péjoratif devaient être contrôlés rapidement, nous avons jugé nécessaire d'utiliser des doses d'attaque de 1.000 à 1.200 mg par jour. Dès que nous avons constaté une stabilisation des lésions, nous avons progressivement abaissé la posologie journalière et recherché la dose minima indispensable à la persistance du contrôle.

2 - Dans les L.E. chroniques, il est évident que notre posologie d'attaque a été moins élevée : de 400 à 800 mg par jour.

Le traitement de consolidation de 200 à 600 mg par jour, a été d'une durée variable avec la sensibilité

des lésions au produit, l'évolution clinique de la maladie et la tolérance du sujet. C'est ainsi qu'il a varié de 1 mois à 2 ans :

- 13	malades	le suivirent	de 1 à 3 mois
- 5	"	"	3 à 6 mois
- 12	"	"	6 mois à 1 an
- 3	"	"	2 ans

Quant au traitement, dit d'entretien, à posologie réduite, est-il encore nécessaire ?

Nous ne le croyons pas car on constate des rechutes ou récurrences chez des malades soumis continuellement à une posologie réduite. C'est pourquoi, chez un certain nombre de nos malades, arrivés au stade de L. E. cicatriciel, nous avons supprimé tout traitement. Chez d'autres, plus récents, étant donné l'approche de l'été, nous avons dû poursuivre des traitements à faible posologie afin d'éviter les recrudescences estivales.

MATÉRIEL D'EXPÉRIMENTATION ET POSOLOGIE

Cas N°	Sexe	Âge	Durée de la maladie (ans)	Type de L.E.	Localisation des lésions	Durée de prise d'Hydroxychloroquine	Dose jour. max. mg/jour
1	F	24	5	aigu	visage oreilles doigts	6 mois	800
2	F	35	4	aigu	face bras reg. pré- sternale dos	2 ans	600
3	F	55	0	subaigu	face av. bras poignets reg. pré-sternale	6 mois	600
4	F	45	3	subaigu	joue reg. retro-auric. cul.	1 mois	400
5	F	68	4	subaigu	visage, muq. clair cheve- lu reg. pré- sternale	1 an	600
6	F	?	0	subaigu	visage reg. pré- sternale	3 mois	500
7	M	48	7	chronique	visage oreil- les	1 an	600
8	F	26	0	chronique	face	1 mois	600
9	M	60	4	chronique	face	3 mois	600
10	M	40	0	chronique	face	3 mois	600
11	F	68	7	chronique	oreille	11 mois	600
12	M	28	11	chronique	face	10 mois	600
13	F	52	1	chronique	face	2 mois	800

14	M	55	3	chronique	face+c.cheve- lu	6 mois	600
15	M	38	6	chronique	face oreille décolleté jambe G	40 jours	600
16	M	41	10	chronique	visage	7 mois	400
17	M	39	1	chronique	muq jugale visage	6 semaines	600
18	F	60	6	chronique	face	2 ans	400
19	M	42	7	chronique	face	2 ans	400
20	F	63	3	chronique	face+c.chev	9 mois	400
21	M	31	5	chronique	face	5 mois	600
22	M	36	?	chronique	face	11 mois	600
23	M	54	4	chronique	face	7 mois	600
24	M	32	3	chronique	face	4 mois	400
25	F	44	9	chronique	face	1 mois	600
26	M	46	?	chronique	face	1 mois	600
27	F	52	6	chronique	face	10 mois	600
28	F	37	3	chronique	face	7 mois	600
29	F	27	2	chronique	généralisé	4 mois	800
30	F	4	11	chronique	face	1 an	1200
31	M	54	7	chronique	visage oreilles	3 mois	400
32	F	46	13	chronique	cuir chevelu	3 mois	600
33	F	42	3	chronique	cuir chevelu	3 mois	600
34	F	53	1	chronique	cuir chevelu	2 mois	600

EFFETS SECONDAIRES

Dans l'ensemble des observations, on note une excellente tolérance, tant digestive qu'oculaire ou cutanée à l'Hydroxychloroquine.

I - Tolérance digestive

Sur les 34 malades atteints de L.E. nous avons observé : - 3 cas de troubles digestifs légers.

- chez un L.E.A. après deux semaines d'Hydroxychloroquine à raison de 600 mg/jour, apparition d'une diarrhée cholériforme qui, malgré la poursuite du traitement à la même dose, a cessé au bout de 48 heures. Cette malade, actuellement, prend de l'Hydroxychloroquine depuis 2 ans et elle n'a présenté aucun autre signe d'intolérance.

- chez un L.E. subaigu, dès le début du traitement à 600 mg/jour, apparition des nausées et céphalées, nécessitant le remplacement de l'Hydroxychloroquine par l'Hydroxybenzoate de chloroquine déjà pris antérieurement ainsi que la Chloroquine, tous deux très bien tolérés.

- Enfin, chez un L.E. chronique, l'Hydroxychloroquine à 600 mg/jour, a déterminé l'apparition de nau-

sées. Des traitements antérieurs, à la Chloroquine et à l'Amodiaquine avaient entraîné également des troubles digestifs, encore plus importants (diarrhée, nausées).

II - Tolérance oculaire

40 % des malades ont fait l'objet d'une surveillance ophtalmologique systématique, et n'ont jamais présenté de kératopathie, de névrite optique, ou même de dépôts cornéens.

Au contraire, chez deux de nos malades, on a noté la disparition des dépôts cornéens de Chloroquine prise auparavant (nous rappelons à ce sujet que dans la statistique de P. de Graciansky, portant sur 97 malades traités par la Chloroquine, ces dépôts avaient été retrouvés dans 7,2 % des cas).

III - Tolérance cutanée

Aucun de nos malades n'a présenté d'incidents cutanés : pas d'urticaire, d'érythème morbilliforme ou parakératosique.

Nous avons seulement noté, dans un cas de L.E. chronique, l'apparition, après 3 mois de traitement à raison de 600 mg/jour, d'une pigmentation vélo-palatine. Il est toutefois à signaler que ce malade était traité, depuis 2 ans, par différents A.P.S.

De plus, 50 % des malades ont subi régulièrement des examens hématologiques (numération, formule sanguine, vitesse de sédimentation) rénaux (examen cytologique des urines) qui n'ont jamais montré d'anomalie attribuable au traitement.

Outre ces différentes manifestations d'intolérance, nous avons noté l'apparition chez un homme de 39 ans présentant depuis 1 an, un L.E. chronique discoidale du visage et des muqueuses jugales, d'une asthénie très intense après 1 mois et demi de traitement à 600 mg/jour.

nous contraignant à suspendre l'Hydroxychloroquine.

Parmi ces 34 malades, 24 avaient antérieurement reçu des A.P.S. (en particulier Chloroquine) et l'on avait noté :

- 9 cas de troubles digestifs variés (diarrhée, nausées, vomissements)
- 1 cas de vertiges associé à une insomnie
- 1 cas d'insomnie
- 1 cas d'amaigrissement
- 1 cas de canitie
- 2 cas de pigmentation vélo-palatine

L'une d'elles, apparue après trois ans de traitement par les A.P.S. chez un L.E. chronique discoïde, éthylique, et très étendue puisque atteignant non seulement le voile du palais, mais aussi les ongles des mains, le visage et la jambe droite, a régressé après l'instauration de l'Hydroxychloroquine et s'est limitée au voile.

Le contrôle oculaire, chez 13 d'entre eux, avait décelé, dans 3 cas, des dépôts cornéens et un malade s'était plaint de troubles de l'accommodation.

Parmi ces malades, aucun accident sérieux, hémato-logique, rénal ou cutané, n'avait été noté au cours de la même période.

Pour plus de clarté, nous résumons dans un tableau, exprimés en pourcentage, les résultats comparatifs de la tolérance à l'Hydroxychloroquine et aux autres A.P.S.

	Autres A. P. S.			HYDROXYCHLOROQUINE			
	Mauvaise Tolérance	Total de cas	Nb de cas	%	Total de cas	Nb de cas	%
Digestive		24	9	37,5	34	3	8,6
Oculaire (avec F.0)		13	3	23	13	0	0
Manifestations diverses		24	6	25	34	2	5,8

RESULTATS THERAPEUTIQUES

Dans leur ensemble, les résultats obtenus par l'Hydroxychloroquine ont été très satisfaisants (tableau n° 1).

1) Sur nos 28 malades atteints de L.E. chronique nous avons noté :

- dans 15 cas, des résultats excellents avec une amélioration considérable ou même une disparition complète des lésions.

- dans 9 cas, des résultats moyens avec amélioration partielle ou une simple stabilisation des lésions jusque-là évolutives.

- dans 4 cas des résultats nuls sans modification des lésions.

Selon les types cliniques des lésions, les résultats ont été plus ou moins favorables. Comme le montre le tableau n° 2,

- les formes de L.E. chronique discoïde généralisé, sont celles dont la réponse thérapeutique a été la plus rapide. Les localisations périphériques ont cédé plus difficilement mais ont néanmoins été améliorées considérablement ou même guéries.

Type de L.E.	Nb. total de cas	Excellent		Moyen		Nul	
		nombre de cas	%	nombre de cas	%	nombre de cas	%
L.E. chronique	28	15	53,6	10	35,7	3	10,7
L.E. subaigu	4	2	50	1	25	1	25
L.E. aigu	2	1	50	1	50	-	-
Total	34	18	52,8	12	35,2	4	12

Tableau N° 1

REPONSE THERAPEUTIQUE

des différents types cliniques de L.E. chronique

Type clinique	Nb de cas	Excellent (15 cas)		Moyen (9cas)		Nul (3 cas)	
		Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%
Discoïde généralisé	4	4	100	-		-	
Discoïde localisé (herpés crétacé ou séborrhée concrète)	20	10	50	7	35	3	15
muqueuses	3	1	33,3	1	33,3	1	33,3
Cuir che-velu	5	2	40	3	60	-	-

Remarque : Ces chiffres concernent des localisations et non des malades.

- les formes discoïdes localisées, principalement à type d'herpès crétacé, ne s'améliorent d'une façon satisfaisante que dans la moitié des cas.

- le petit nombre de L.E. des muqueuses que nous avons traité ne nous permet pas de généraliser des résultats qui, ici, sont excellent ou moyen, selon le cas envisagé.

- Quant aux lésions du cuir chevelu, toutes anciennes, l'Hydroxychloroquine a eu pour effet de faire disparaître chez 40 % des malades la kératose folliculaire et l'érythème. Les autres malades n'ont eu qu'une amélioration partielle ou une simple stabilisation des lésions.

2) Dans les 4 cas de L.E. subaigu, l'action de l'Hydroxychloroquine a provoqué :

- 2 guérisons complètes
- 1 guérison partielle

et une fois s'est montré inopérante.

Dans ce dernier cas, aucun antimalarique employé isolément, n'a réussi à contrôler les signes cutanés, les manifestations articulaires et troubles humoraux que présentaient cette malade et il a été nécessaire de les associer, et même d'y adjoindre une très faible dose de corticoïdes.

3) En ce qui concerne les deux cas de L.E. aigu,

- dans le premier, l'Hydroxychloroquine a entraîné après une semaine, à raison de 600 mg/jour, un résultat spectaculaire avec une amélioration considérable des lésions, apparues de façon explosive sur le thorax, les fesses et le dos des mains.

Après deux mois de traitement, à raison de 400 mg par jour, on a obtenu la disparition complète des éléments cutanés, le retour à la normale de la vitesse

de sédimentation (au départ à 13 - 25 - 90 mm) mais par contre les douleurs musculaires ont persisté.

- Dans le second, l'activité a été moyenne et l'Hydroxychloroquine n'a pu suffire à contrôler les lésions cutanées et l'état général de la malade, dont l'asthénie très intense a nécessité le recours à l'Hydrocortancyl.

Chez 24 malades qui avaient antérieurement reçu d'autres A. P. S., les résultats comparatifs ont montré :

- Dans 15 cas, soit 62,5 %, une activité supérieure,
- Dans 7 cas, soit 29,1 %, une activité égale,
- Dans 2 cas, soit 8,4 %, une activité inférieure, (voir tableau n° 3).

Notons que dans les 2 cas de L. E. aigu, l'Hydroxychloroquine a été :

- dans le premier, très supérieure à la Chloroquine : en effet, alors que cette dernière n'apportait qu'une amélioration assez lente des lésions, l'Hydroxychloroquine a entraîné très rapidement une atténuation importante des éléments.

- dans le second, son efficacité a été égale à celle des autres antipaludiques de synthèse, et insuffisante à contrôler les manifestations cutanées et humorales de la maladie.

Appréciation	L.E. chronique (19 cas)		L.E. subaigu (3 cas)		L.E. aigu (2 cas)		Total	
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%
Supérieure	12	63,2	2	66,7	1	50,0	15	62,5
Egale	6	31,6	2	66,7	1	50,0	7	29,1
Inférieure	2	10,5	-	-	-	-	2	8,4

Tableau N° 3

RECHUTES

Dans plusieurs cas, après interruption du traitement, nous avons noté des rechutes plus ou moins importantes, selon le type de lupus et la cause déclenchante.

A chaque fois, nous avons à nouveau prescrit le sulfate d'hydroxychloroquine, aux mêmes doses que lors du traitement initial, et, en règle générale, nous avons obtenu les mêmes résultats satisfaisants.

- En effet, sur 6 cas de rechutes, nous n'avons noté qu'un seul résultat insuffisant où nous avons dû adjoindre à l'Hydroxychloroquine d'autres antimalariques (obs. n° 8)

- Par contre, dans 1 cas de L.E. aigu (obs. n° 1)
 - 1 cas de L.E. subaigu (obs. n° 4) - 3 cas de L.E. chroniques (dont l'observation n° 6) l'action de l'Hydroxychloroquine a été aussi remarquable qu'elle l'avait été lors de la première prescription.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

G. Suzanne

=====

Il s'agit d'une p de 52 ans, mariée, sans enfant admise à l'Hôpital Saint Louis pour examens paracliniques, un diagnostif définitif étant impossible à faire devant les lésions cutanées de cette malade.

Histoire de la maladie :

- En Août 1958, panaris du médius traité chirurgicalement.

Un mois après, apparition sur le cuir chevelu de plaque rouges prurigineuses qui ont régressé après traitement par Décadron et pommade à la Cortisone.

Au mois de mars 1959, sur la région sternale, apparition d'éléments érythémateux de la grosseur d'une tête d'épingle allant en s'élargissant. A son entrée, ces éléments sont de la taille d'une pièce de dix francs, à contours irréguliers, rouges, s'effaçant à la pression; ils existent également à la face externe des bras et à la partie supérieure du dos. A la face, il existe des éléments érythémato- , notamment au niveau des 2 joues, du nez, autour des yeux et sur les 2 oreilles.

Antécédents

- Crises de tachycardie paroxystique depuis 40 ans. Pas d'anomalie de l'E. C. G.
- Péritonite post-traumatique opérée en 1935
- Grippe intestinale en 1954

A l'examen :

Un léger souffle de base systolique est la seule anomalie découverte.

Examens complémentaires

- 1°) La biopsie faite en 2 endroits et lue par le Professeur Duperrat, montre un L. E. au sujet duquel il y a lieu de discuter un L. E. subaigu étant donné l'oedème considérable du collagène et l'infiltrat disséminé à lymphocytes.
- 2°) - Culot urinaire : - nombreuses hématies
- rares leucocytes
- 3°) - Pas de L. E. cells observées
- 4°) - V. S. 13 - 25 - 90 mm

Traitement

Chloroquine 0,30 g/jour puis 0,20 g/jour.

Après 2 mois de ce traitement, les lésions ont pratiquement disparu sauf à la face externe des bras où il persiste un léger état érythémato-squameux. Mais, malgré des injections de Laroscorbine, la malade se plaint d'asthénie intense et d'une douleur à type de névrite le long du cubital droit, depuis les 2/3 supérieurs de l'avant-bras jusqu'aux 2 derniers doigts de la main. Un traitement vitaminé B₁ - B₆ fait disparaître cette douleur à laquelle succède une douleur sacro-iliaque.

Le malade signale que beaucoup de ses cheveux repoussent noirs alors que les blancs continuent à tomber. (était complètement blanche depuis l'âge de 20 ans).

- Le 18 janvier 60, apparition le long de la gouttière vertébrale de macules érythémateuses s'effaçant à la pression, que l'on attribue peut-être à de l'aspirine.

- Le 25 Janvier, véritable explosion sur tout le thorax, les fesses, le dos des mains, d'éléments rouges en en médaillon de type tumidus.

Les examens paracliniques montrent :

- une V.S. accélérée à 14 - 35 - 88 mm
- enquête immunologique négative
- une immunoélectrophorèse qui révèle :
 - . augmentation des gamma-globulines
 - . augmentation modérée de la β_2 globuline
 - . augmentation très modérée de la β_1 globuline.

(ce qui ne correspond pas au résultat biopsique de L.E. aigu).

Enfin la biopsie révèle un L.E. aigu (Professeur Duperrat).

Le traitement institué, Hydroxychloroquine 600 mg/jour, apporte un résultat spectaculaire en 10 jours; l'éruption disparaît très rapidement et malgré quelques accidents digestifs à type de diarrhée cholériforme, il peut être poursuivi. Après 2 mois de traitement, tous les éléments sont en voie de guérison et les phénomènes d'arthro-myosite des genoux ont disparu.

Le traitement est poursuivi à raison de 400 mg/jour et après 5 mois, l'état cutané est satisfaisant, mais on note un amaigrissement important (6 kg.) et la persistance des douleurs musculaires dans le bras droit.

Numération formule et V.S. sont normales.

On arrête l'Hydroxychloroquine.

En Octobre 60, un bilan montre, après 4 mois d'arrêt de traitement :

- 1°) - Numération : anémie légère
- Neutropénie à 50

- 2°) - V.S. à 60 - 86 - 100 qui détermine la reprise du traitement par l'Hydroxychloroquine (400 mg/jour)

Ce dernier contrôle difficilement les signes généraux dont la malade se plaint : asthénie, anorexie, douleurs musculaires, sueurs profuses. On note alors :

- . une anémie à 3.560.000
- . une leucopénie à 2.200 sans neutropénie
- . une V.S. redevenue normale.

En janvier 61, légère rechute cutanée. Reprise de l'Hydroxychloroquine (400 mg/jour) pendant 2 mois.

En mai 61, la malade à l'occasion d'une angine fébrile à 40° se fait des badigeons au bleu de méthylène, ce qui détermine une poussée du lupus : apparition de très nombreuses lésions disséminées sur le dos et le thorax.

La reprise de l'Hydroxychloroquine entraîne rapidement la disparition de ces éléments.

Depuis cette date, la malade prend régulièrement 400 mg/jour d'Hydroxychloroquine et elle n'a eu ni rechute cutanée ni intolérance.

Observation n° 2

Madame L... 24 ans, vient consulter en octobre 1957. A la suite d'un troisième accouchement, très hémorragique, en janvier, elle a ressenti une asthénie extrêmement intense qu'aucun médicament n'a pu juguler. En avril apparaissent sur le visage et les régions pré-tragiennes, des plaques rouge vif ou violacées. En septembre, apparition de douleurs musculaires et articulaires dans les bras, les cuisses et les genoux qui entraînent son hospitalisation à Dreux où l'on relève, outre ces myalgies et arthralgies :

- un oedème très important de la face et particulièrement des paupières.

- un érythème rouge brunâtre de tout le visage débordant sur le cou et la partie supérieure du thorax où le prurit est très intense.

- une asthénie d'une intensité telle que la malade "ne peut retirer sa chemise toute seule".

- une dysphagie importante

- Tous troubles évoquant soit une dermatomyosite soit un L.E. aigu.

- une recherche de cellules de Hargraves est positive.

La malade est alors soumise à un traitement cortisonique (doses non communiquées) interrompu après 3 semaines, sans résultat.

En octobre 1957, elle est hospitalisée dans le service de Graciansky où l'on est frappé par :

- une asthénie dont l'intensité évoque une myasthénie
- un érythème brun violacé du visage, maximum au niveau des paupières, associé à un léger oedème.
- un érythème de la face dorsale des doigts et des lésions érythémateuses légèrement squameuses des coudes et des joues.

- Il n'y a pas de lésions des muqueuses mais une légère rougeur de la face interne des joues.

- Le coeur, les poumons et les réflexes sont normaux

Les examens complémentaires montrent :

- une leucopénie à 4 200 avec neutropénie à 50.
- une V.S. modérément accélérée à 18 - 44 - 104 mm.
- une légère hypoalbuminémie à 38 et une globulinémie à 38, donc à peine élevée.
- un culot urinaire avec 2 400 hématies/minute
- une élévation minime de l'heptaglobine à 1,80
- un test de Waaler-Rose négatif
- une créatinurie à 0,34 g/litre
- un électromyogramme "concordant avec l'hypothèse d'un élément de myosite" (Dr. Lefèvre).

Pour la seconde fois on trouve des cellules de Hargraves et l'on prescrit alors une association de corticoïdes (30 mg par jour de Cortancyl) et d'antipaludiques (1,60 g par jour d'Amodiaquine), qui entraîne rapidement une amélioration de l'état général avec diminution de l'asthénie mais persistance de l'éruption faciale et du dos des mains.

Après deux mois de traitement, les examens para-cliniques montrent :

- 1°/ - une numération - formule sanguine normale
- 2°/ - vitesse de sédimentation normale
- 3°/ - électrophorèse normale
- 4°/ - réaction de Waaler-Rose négative
- 5°/ - et on note la disparition des cellules de Hargraves

On diminue progressivement les doses de cortisone jusqu'à la suppression de ce médicament que l'on remplace par une association d'antipaludiques (Atébrine + Chloroquine). L'état cutané reste stationnaire mais l'asthénie réapparaît et l'on est contraint d'adjoindre à nouveau 10 mg par jour de Cortancyl.

Ainsi pendant 2 ans, chaque interruption de corticoïdes est suivie d'une recrudescence de l'asthénie. Les lésions cutanées, sans disparaître totalement, se sont atténuées et les examens paracliniques sont restés normaux. La tolérance aux thérapeutiques successives a été satisfaisante.

Au mois de mai 1961, alors que la malade ne prend plus de corticoïdes, on note une recrudescence de l'érythème facial et de l'asthénie.

On prescrit alors 800 mg par jour d'Hydroxychloroquine. L'intensité de l'érythème facial diminue mais l'asthénie persistante détermine l'adjonction de 15 mg par jour de Cortancyl.

Depuis 1 an, cette malade suit ce traitement qu'elle supporte bien : les tolérances digestive et oculaire sont bonnes. Dès que l'on interrompt la prise de corticoïdes, l'asthénie réapparaît très intense et entraîne la reprise de cortisone.

Cette observation est particulièrement intéressante car elle associe les signes du L.E. aigu à ceux de la dermatomyosite.

Observation n° 3

Madame Z ..., 56 ans, vue pour la première fois en octobre 1961, présentait depuis 8 ans des lésions érythémato-squameuses sèches, type tumidus, siégeant au front, aux pommettes, à la région présternale, aux poignets et aux avant-bras ~~apparaissant au~~

printemps, aggravées par le soleil et disparaissant à l'automne. La biopsie confirme le diagnostic de L.E.

Les examens paracliniques montrent :

- Une légère leucopénie à 4100.
- Une V.S. légèrement accélérée à 15 - 24 mm
- Des traces indosables d'albumine
- Un BW négatif.

On prescrit alors 0,40 g/jour de Chloroquine pendant une semaine puis des doses rapidement dégressives. Après 3 mois de ce traitement, on note une amélioration à 80 % des lésions cutanées, mais :

- la V.S. reste accélérée à 12 - 30 mm
- et la malade se plaint de troubles digestifs légers (nausées, parfois diarrhée).

On ordonne alors la prise de 600 mg/jour d'Hydroxychloroquine et l'on constate très rapidement la disparition des lésions faciales, puis secondairement des lésions périphériques.

Le traitement poursuivi à raison de 400 mg/jour depuis 6 mois, est parfaitement bien toléré et malgré la période estivale, on n'a noté aucune réapparition des lésions cutanées.

Observation n° 4

Madame D ..., 68 ans, consulte pour la première fois en mai 1960. Elle présente un érythème en vespertilio apparu après exposition au soleil, des éléments érythémateux légèrement infiltrés au pourtour du front, et des plaques érythémato-squameuses du cuir chevelu. A l'interrogatoire on apprend que cette malade, très constipée, prend des laxatifs (Phenolphthaléine). Son état général, par ailleurs, est bon.

Les examens paracliniques montrent :

- Une légère anémie à 3.700.000
- Une leucopénie à 3.600 avec neutropénie très légère, à 54.
- la V.S. est à 11. 26. 96 mm
- Les autres examens (BW, glycémie, urée-cholestérol et phlogogramme) sont négatifs.

Le traitement prescrit associant Atébrine et Chloroquine, bien toléré, améliore les lésions. En Avril 1961, n'ayant plus de médicaments, la malade cesse son traitement. Quelques jours plus tard, un érythème en vespertilio du type solaire réapparaît. Le traitement institué : 2,5 mg/jour de Dihydroxybenzoate de Chloroquine n'apporte aucune amélioration et il est remplacé, après 1 mois, par l'Hydroxychloroquine à raison de 600 mg/jour pendant 3 semaines puis 400 mg/jour pendant 4 semaines. Rapidement l'érythème disparaît, les lésions du cuir chevelu et de la région temporale se stabilisent. La numération et la formule sanguine sont normales.

Après 8 mois d'Hydroxychloroquine, très bien toléré, les lésions sont totalement cicatricielles. Mais, il y a 1 mois, après une exposition au soleil, réapparition d'un vespertilio violacé avec aspect actif des lésions temporales anciennes, de plus apparition de lésions érythémato-squameuses typiques de L.E. sur la fourchette pré-sternale et aux coudes. Devant ces deux localisations pouvant évoquer une dissémination lupique, de nombreux examens paracliniques mettent en évidence :

- une anémie à 3.600.000
- une V.S. peu accélérée à 8 - 20 - 101 mm
- la présence d'une gamma-globuline fixée sur leucocytes et plaquettes et libre dans le serum.
- un diagramme immuno-électrophorétique sensiblement normal avec :

- . diminution modérée de la bêta 2 - A globuline
- . diminution modérée de la bêta₂macroglobuline
- . diminution modérée de la gamma globuline

Les autres fractions protéiques révélées par cet immunserum (serum albumine et surtout bêta₁ \ globuline) ont un aspect sensiblement normal.

On prescrit 600 mg/jour d'Hydroxychloroquine et en deux semaines l'érythème disparaît.

Observation n° 5

Madame R....., 28 ans, consulte en novembre 1960 pour la première fois. Depuis trois ans elle présente, par poussées, des lésions érythémato-squameuses du dos et de la poitrine ainsi que des lésions érythémateuses et alopéciques du cuir chevelu. Ces lésions n'ont jamais été traitées et, lors de sa première consultation, on porte le diagnostic de L.E. chronique typique du front du nez, des joues et du sillon inter mammaire. L'examen général ne révèle qu'une grossesse débutante de 2 mois et demi. Les examens complémentaires sont normaux. on prescrit alors 0,30 g/jour de Chloroquine.

Pendant sa grossesse, son état s'améliore et la malade suit régulièrement son traitement. Mais, dès le lendemain de son accouchement, par ailleurs normal, en mai 61, un épisode de pyélonéphrite nécessite la prise de sulfamides.

Une semaine plus tard, malgré la poursuite du traitement par la Chloroquine à raison de 0,30 g/jour, une nouvelle poussée cutanée apparaît avec extension de la plaque du nez et apparition de nouveaux éléments érythémato-squameux péri buccaux, sous-orbitaires, prétragien, sur le cuir chevelu et dans le dos.

La malade se plaint en outre d'une asthénie intense, de lipothymies, de nausées fréquentes. Depuis le mois de juin, elle a maigri de 9kg.

A l'examen, outre les lésions précitées, elle présente des lésions rouge vif sur les muqueuses jugales et l'on note aussi une hépatomégalie importante.

Les examens complémentaires montrent peu de signes systémiques :

- leucocytose normale, mais neutropénie à 45

-V.S. accélérée à 28 - 50 mm.

mais à deux reprises, on trouve une gamma-globuline fixée sur leucocytes et plaquettes (Dr. Dausset).

On prescrit alors un traitement associant la Chloroquine et l'Atébrine dont la tolérance est très bonne et l'activité remarquable. Après 1 mois 1/2 de traitement, les lésions péri-buccales, nasales et sous-orbitaires ont disparu, les placards pré-tragiens s'atténuent. Mais la plaque inter mammaire résiste au traitement; de plus il apparaît une pigmentation vélo-palatine qui détermine la prise de 600 mg./jour d'Hydroxychloroquine. Le contrôle des signes cutanés est alors insuffisant : 4 nouvelles plaques étyrhémato-hyperkératosiques se forment autour de la bouche.

L'Hydroxychloroquine est remplacée par 0,50 g/jour de Chloroquine sans résultat et la malade reprend son traitement à l'Hydroxychloroquine à raison, cette fois, de 800 mg/jour.

Ainsi depuis janvier 1962, tous les traitements (A.P.S seuls ou associés) sont impuissants à stabiliser les lésions lupiques qui restent toujours actives, tant sur la peau que sur les muqueuses. A sa dernière consultation, la grossesse de cette jeune femme, alors à son sixième mois, était normale et les lésions cutanées sans être améliorées n'en étaient pas pour autant aggra-

vées.

Les examens complémentaires faits récemment ne montrent aucune anomalie humorale si ce n'est la persistance d'une gamma-globuline fixée sur plaquettes et leucocytes.

Observation n° 6

Monsieur R....., 52 ans, présente lors de sa première consultation en octobre 1958, un lupus érythémateux tumidus du nez évoluant depuis 1 mois 1/2.

Ce malade a reçu successivement :

- 1°) - d'octobre 1958 à Mai 1959, de la Chloroquine a raison de 0,20 g par jour, par cures discontinues, traitement bien toléré mais ne contrôlant pas le lupus et n'empêchant pas l'apparition d'un petit placard lenticulaire congestif non squameux sur la lèvre inférieure.
- 2°) - A partir de mai 1959, Amodiaquine 1,40 g/jour associée à des applications de neige carbonique, traitement entraînant une très légère amélioration des lésions.
- 3°) - Début 1960 - 7 injections de pénicilline associées à des applications d'acide trichloracétique n'apportent qu'une amélioration minime.
- 4°) - D'avril à décembre 1960, un traitement par Hydroxychloroquine à raison de 400 mg/jour est bien toléré et entraîne une amélioration notable des lésions. Le malade arrête spontanément son traitement et ne revient consulter qu'en :
 - avril 1962 pour une nouvelle poussée d'éléments tumidus du nez apparue en mars, aggravée peu de temps après par une exposition au soleil.

On soumet de nouveau le malade au traitement par l'Hydroxychloroquine à raison de :

- 800 mg. par jour pendant 15 jours
- 600 mg. par jour pendant les 15 jours suivants
- 400 mg. par jour pendant les jours suivants.

Rapidement on note une très grosse amélioration.

Début août, le L.E. est cicatriciel et considéré comme momentanément guéri.

Observation n° 7

Madame S... 61 ans, vue pour la première fois en juillet 60 présente, depuis août 59, un L.E. chronique à localisations multiples (face, cou, vertex) apparu à la suite d'un érythème intense secondaire à une longue exposition solaire.

La prise de 200 mg/jour. de Chloroquine pendant 2 mois n'a déterminé aucune modification des lésions. Succédant à ce traitement, l'administration de 400 mg/jour d'Hydroxychloroquine entraîne rapidement une très grosse amélioration cutanée et après 3 mois de traitement, il ne persiste aucune lésion lupique active et le L.E. paraît cicatriciel.

Observation n° 8

Monsieur D..., âgé de 41 ans, vu pour la première fois en mars 1960, présente depuis 1956, un lupus érythémateux chronique discoïde de l'oreille droite, subissant chaque année une extension et aggravation au soleil.

Le malade est alors soumis à un traitement par la Chloroquine à raison de 300 mg/jour pendant

un mois, qui amène rapidement une amélioration des lésions cutanées équivalant même au bout de 6 mois à une guérison. Mais ce médicament détermine des troubles divers :

- 1°) - Asthénie intense
- 2°) - Diarrhée par crises disparaissant malgré la poursuite du traitement
- 3°) - Canitie
- 4°) - Présence de dépôts cornéens de Chloroquine observés en janvier 1961, disparaissant dès le mois de mars.

Après un mois d'arrêt de traitement, rechute du lupus. En mai le malade est soumis à un traitement par l'Hydroxybenzoate de chloroquine, bien toléré mais à effet thérapeutique nul.

En juin 1961, on prescrit au malade 600 mg par jour d'Hydroxychloroquine. Après 3 mois de ce traitement, la tolérance est excellente et l'état cutané satisfaisant, stabilisé : le malade a passé l'été sans aggravation de ses lésions et pendant 1 an, on a noté la disparition progressive des lésions. Toutefois, il y a 2 mois, on a observé une rechute qui a déterminé la prescription de sobioquine (association d'Atébrine et de Chloroquine) associée à l'Hydroxychloroquine. L'amélioration a été importante mais les lésions n'ont pas complètement disparu.

Observation n° 9

Mademoiselle L... Jacqueline, 28 ans, a été vue pour la première fois en avril 1961, pour des lésions érythémateuses légèrement squameuses et violacées du nez, des joues évoluant depuis 1 an, du dos des mains et de la face latérale des doigts évoluant depuis plusieurs années. On ne notait aucune lésion sur le cuir chevelu ni à la face interne des joues. Cette malade, vendeuse de légumes, notait une majoration des lésions à l'exposition au froid ou au soleil.

A ce moment les examens paracliniques montraient :

- une leucopénie à 4 400
- V.S. 6 mm - 15 mm
- Cuti négative
- B.W. négatif

Le traitement par la Chloroquine à raison de 0,30 gr. par jour amène une amélioration de l'état cutané et est bien toléré ; un traitement postérieur, au dihydroxybenzoate de Chloroquine détermine des crampes d'estomac. On prescrit à nouveau la Chloroquine et en mars 1962 on admet la guérison apparente.

En mai 1962, après un arrêt de traitement de 2 mois, apparition de lésions érythémato-squameuses des 2 mains. La malade suit alors un traitement à l'Hydroxychloroquine à raison de 800 mg. par jour qui est très bien toléré et amène en 3 semaines la disparition du caractère actif des lésions.

A ce moment, on a une

- N.FS normale (G.B. à 7 300)
- V.S. normale

Pour ne pas risquer de recrudescence estivale après exposition au soleil, il a été prescrit à cette malade 400 mg/jour d'Hydroxycycloquine pendant 3 mois.

Cette jeune femme a passé l'été sans réapparition des lésions cutanées et depuis elle continue le même traitement qu'elle supporte parfaitement bien.

Observation n° 10

Madame C..., 50 ans, vue pour la première fois en novembre 1954, présentait depuis 1951 un L.E. chronique discoïde des sourcils, des 2 régions malaires et temporales. Pas de lésion du cuir chevelu ni des oreilles.

La malade signale alors une importante aggravation de ses lésions au soleil.

Les examens paracliniques montrent :

- Une leucopénie à 3 800 avec très légère neutropénie à 57.

- Une V.S. accélérée modérément à :

1ère heure : 12 mm

2ème " : 24 mm

- Aucune anomalie des protéines totales du plasma.

Un premier traitement à la Chloroquine est très mal toléré, et déclenche diarrhées, syncopes, troubles visuels et doit être interrompu après 12 jours. L'Amodiaquine prescrite en second lieu à raison de 120 g/jour entraîne une amélioration des lésions cutanées mais, en même temps de l'insomnie et un amaigrissement important. Le traitement suivant, associant Diguanyl et Bifacton, permet un contrôle du lupus mais détermine des troubles des règles.

Ainsi pendant deux ans, en variant les traitements, on réussit, d'une façon souvent précaire et bien imparfaite, à contrôler les lésions cutanées. En 1956, une grossesse améliore grandement le lupus mais on note une rechute quelques mois après l'accouchement. Divers traitements successifs par acide para-aminobenzoïque, Chloroquine, cortisone, stabilisent les lésions.

En 1961, un accouchement prématuré à 5 mois 1/2 détermine une aggravation du lupus, des troubles psychiques et une poussée dépressive.

Les examens paracliniques montrent :

- Une très légère anémie à 4 000 000

- Une légère leucopénie à 4 800 avec neutropénie à 33.

- Une V.S. légèrement accélérée

- 1ère heure : 12 mm

- 2ème heure : 29 mm

Le protidogramme est normal.

La malade, soumise à un traitement associant l'Atébrine à la Chloroquine, n'en tire aucun bénéfice. On lui prescrit alors 1 200 mg par jour d'Hydroxychloroquine, traitement qui entraîne rapidement une amélioration des lésions puis une stabilisation de la maladie.

Ce médicament, pris sans discontinuité depuis maintenant plus d'un an, est très bien toléré et les examens paracliniques ne montrent plus aucune anomalie humorale.

COMMENTAIRES

I. - Mode d'action de l'Hydroxychloroquine

Comme celui de tous les A.P.S., le mode d'action de l'Hydroxychloroquine reste complètement inconnu et différentes hypothèses physio-pathologiques ont été avancées :

A - Action anti-inflammatoire non spécifique, cortisone-like :

Si elle a été défendue par Domengoz, elle semble infirmée autant par les expériences de Huriez et Tchemmann-Duplessis que par celles de Schneider (40). Récemment, Keruzore, Coste et Delbarre étudiant les A.P.S. (Chloroquine et Hydroxychloroquine) dans les rhumatismes inflammatoires ont montré qu'ils avaient un pouvoir anti-inflammatoire discret mais indiscutable.

B - Action anti-inflammatoire spécifique

Sur l'agent, encore inconnu, du L.E. : Si l'origine tuberculeuse du L.E. chronique n'est plus défendue actuellement, par contre Moolters et Clark ont cru avoir isolé un virus spécifique dans plusieurs cas de L.E. aigu. Les A.P.S. ont-ils une action anti-virale ?

C - Action bloquante sur les systèmes enzymatiques:

d'une part sur l'enzyme triphosphatase qui détruirait l'adénosine-triphosphate, d'autre part et surtout sur la désoxyribonucléase qui semble jouer un rôle

important dans le L.E. aigu. On sait que, in vitro, Dubois (Los Angeles) dans des études faites à ce point de vue a pu empêcher la formation de cellules de Hargraves par l'adjonction dans le sérum d'A.P.S. à concentration très élevée.

D - Action protectrice contre le phototraumatisme

Hypothèse la plus fréquemment soutenue.

Cette dernière théorie est fondée sur l'idée que l'imprégnation de la peau par les A.P.S. constituerait un véritable écran protecteur contre certaines radiations nocives du spectre lumineux.

PAGE (35), le premier, ayant obtenu par l'Atébrine, 17 améliorations sur 18 cas de L.E. chronique ou aigu traités, chercha le mode d'action de cet anti-malarique et remarqua qu'il réduisait la photosensibilité de ses malades : étudiant cette dernière, il s'aperçut qu'il existait une différence significative dans le temps de réaction à la dose minimum provoquant un érythème, d'une part chez les témoins, d'autre part chez les malades soumis au traitement depuis 10 jours.

De plus, plusieurs études ont permis d'affirmer la localisation de l'Atébrine dans la peau après administration orale de ce produit chez des lapins (Hecht) (23) des chiens (Dearborn) (6) des rats (Barlow) (1) et enfin chez l'homme (Lange et Matzner) (27).

Afin de confirmer ce concept d'écran solaire, Mc. Chesney, NACHOD & TAINTER (31) étudièrent la répartition dans le foie et la peau des 3 antimalariques, Atébrine, Chloroquine et Hydroxychloroquine, administrés par voie orale à des rats.

Les résultats ont montré que la concentration dans la peau est plus élevée pour l'Atébrine que pour l'Hydroxychloroquine, elle-même plus élevée que celle de la chloroquine.

Ils ont d'autre part étudié les courbes d'absorption ultra-violette des 3 antimalariques, et montré que les deux 4-aminoquinoléine (Chloroquine et Hydroxychloroquine) ont pratiquement un spectre identique : leur maximum d'absorption se trouve au-delà du point de 260 μ avec un second maximum dans la région des 330 - 350 μ .

D'autre part la molécule acridinique a une bande d'absorption plus importante, à 280 μ , ou l'absorption des quinoléines est faible. Elle a aussi des maxima à 350 - 354 μ et dans la lumière visible (400 - 460 μ) ce qui explique sa coloration jaune.

Ces résultats nous amènent à considérer l'avantage que peut avoir une prescription associant 2 ou 3 antimalariques : les radiations sont absorbées sur une plus grande partie du spectre à la fois visible et ultra-violet.

Mais le spectre spécifique de sensibilité du L.E., s'il existe, n'est pas encore établi et en l'absence d'une solution satisfaisante à ce problème, l'Hydroxychloroquine comme les autres A.P.S. reste une thérapeutique empirique du L.E.

Malgré des résultats parfois brillants ou spectaculaires, ces médicaments ne sont que suspensifs et morbistatiques : tôt ou tard, les manifestations cutanées plus ou moins fluides, les manifestations viscérales et les troubles humoraux divers qui avaient paru blanchis ou réduits par les A.P.S., réapparaissent dans des conditions tout à fait imprévisibles, soit spontanément, soit à la suite de certains facteurs d'agression, actuellement de plus en plus connus, dont le rôle étiopathogénique doit retenir l'attention : l'exposition au soleil, l'administration de certains médicaments (sulfamides, hydralazine, phénol-phtaléine analgésiques, tétracyclines etc...) les stress tels que ceux engendrés par une simple avulsion dentaire, une grossesse ou une intervention chirurgicale. Ces rechutes ou récives se produisent de manière imprévisible, qu'elle qu'ait été l'importance ou la durée du traitement.

II - L'Hydroxychloroquine peut-il résumer à lui seul la thérapeutique du L.E. ?

La régularité de son activité thérapeutique et son excellente tolérance, grevée par un minimum d'effets secondaires, permettent de réaliser, avec l'Hydroxychloroquine, un traitement à long cours dans une affection en elle-même chronique, qui relève d'une chimiothérapie particulièrement prolongée.

L'absence de résistance, en cas de récidives ou de rechutes, permet la reprise du traitement aux doses d'attaque.

Son intérêt dans le L.E. chronique paraît donc évident et, de notre expérience, qui porte sur 28 cas, il ressort que l'Hydroxychloroquine, utilisé isolément peut en constituer le traitement de fond.

Par contre, même si, dans un de nos deux cas de L.E. aigu, l'Hydroxychloroquine, à lui seul, a permis le contrôle des signes cutanés et biologiques, souvent ces formes aiguës nécessitent l'association d'autres antimalariques, plus que leur alternance. Ici encore l'Hydroxychloroquine peut avoir, en raison de sa faible toxicité, une place préférentielle.

Dans les formes très graves et surtout au moment des crises lupiques aiguës (Haserick) il peut être associé avec intérêt à la corticothérapie, ce qui permet de prescrire cette dernière à doses plus réduites qu'utilisée isolément.

Dès la fin de la crise lupique aiguë, l'Hydroxychloroquine peut relayer de manière satisfaisante les corticoïdes, car, comme l'a fait remarquer R. Degos (8), la corticothérapie poursuivie pendant des mois, voire des années, au cours de rémissions parfois prolongées, n'est pas sans aléas : un grand nombre de malades meurent, soit de la reprise de la maladie, soit des complications de la corticothérapie.

CONCLUSIONS

Le plus récent des antipaludiques de synthèse (A.P.S.), le sulfate d'hydroxychloroquine, appartient au groupe des 4-amino-quinoléine dont l'action dans le traitement des rhumatismes inflammatoires a été récemment démontrée.

Expérimentalement, à doses égales et comparé aux autres anti-malariques, il permet d'obtenir, avec une excellente tolérance, des concentrations supérieures ainsi qu'une élimination moindre et plus lente.

Pour notre part, nous l'avons expérimenté dans le lupus érythémateux (L.E.) et les 34 cas que nous avons traités se répartissent en :

- 2 cas de L.E. aigu
- 4 cas de L.E. subaigu
- 28 cas de L.E. chronique

La posologie a été la suivante :

- doses d'attaque de 600 à 800 mg. par jour pendant une durée variant d'un sujet à l'autre en fonction de la rapidité de la réponse thérapeutique, mais n'ayant jamais excédé 4 semaines.

- doses de consolidation de 200 à 400 mg. par jour en moyenne, pendant 1 mois à 2 ans, suivant les malades.

En cas de récurrences, la posologie a été reprise aux

doses initiales avec les mêmes résultats satisfaisants : en effet, comme pour les autres A.P.S., il n'y a pas de résistance acquise à l'Hydroxychloroquine.

Sa tolérance nous a paru dans l'ensemble remarquable :

Sur les 34 cas étudiés, elle a été :

- 29 fois excellente
- 5 fois moyenne, et, dans ces cas, les troubles légers engendrés n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. De plus, nous n'avons jamais noté, dans les délais de notre observation, de kératopathie ou de rétinopathie imputables à la thérapeutique.

Chez les 24 malades ayant antérieurement reçu d'autres A.P.S., elle a été :

- 14 fois supérieure
- 10 fois égale
- jamais inférieure

Son activité, évaluée par le contrôle des signes cutanés, nous a paru :

- 18 fois excellente
- 12 fois moyenne
- 4 fois nulle.

Cette action bénéfique s'est également exercée, quoique plus lentement, sur les troubles humoraux (et notamment sur l'accélération de la vitesse de sédimentation) lorsqu'ils existaient.

Dans les 24 cas où nous avons pu comparer son efficacité à celle des autres A.P.S. antérieurement reçus, nous avons observé :

- 15 fois une activité supérieure
- 7 fois une activité égale
- 2 fois une activité inférieure

Bien que le mode d'action de l'Hydroxychloroquine soit encore mal connu, deux théories sont fréquemment avancées : l'une faisant état de son action sur l'enzyme triphosphatase qui détruirait l'adénosine triphosphate, l'autre fondée sur l'idée que l'imprégnation de la peau par cet A.P.S. constituerait un véritable écran protecteur contre les radiations nocives du spectre lumineux.

En résumé :

1 - Dans les formes très graves de L.E. aigu, s'il est indispensable d'utiliser la corticothérapie, cette dernière pourra, grâce à la prise simultanée d'Hydroxychloroquine, être prescrite à doses plus réduites, et dès la fin de la "crise lupique", ce médicament pourra la relayer de façon satisfaisante.

2 - Dans les cas moins sévères de L.E. aigus et dans les cas de L.E. subaigus, où il est souvent nécessaire d'associer ou d'alterner les A.P.S., l'Hydroxychloroquine semble, en raison de sa très faible toxicité, devoir occuper une place de choix.

3 - Quant aux L.E. chroniques, notre expérience (28 cas) nous a montré que, grâce à son excellente tolérance et à son efficacité thérapeutique régulière, l'Hydroxychloroquine peut constituer le traitement de fond de cette affection nécessitant une imprégnation médicamenteuse poursuivie pendant des mois, voire des années.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur DEGOS

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BARLOW O. W. , AUERBACH M. E. and RIVENBURG
Studies of the pharmacology of Atabrine
on mice, rats, ducks and dogs.
J. lab. and Clin. Med. 39, 20, 1945
- 2 - BENNETT J. H. and REES R. B.
Plaquenil sulfate in treatment of lupus
erythematosus and light sensibility eruptions.
A. M. A. Arch. Dermat. 75, 181, Feb. 1957
- 3 - BROcq L.
Le lupus érythémateux et son traitement
Clinique Dermat. Masson Ed. 254
- 4 - CASTELAIN P. Y. , BESSON J.
Les A. P. S. en dermatologie. Etude de
l'action du 2 - 5 dihydroxybenzoate de
Chloroquine.
Presse Med. 1961, 69, p. 1619-1620
- 5 - CORNBLEET T.
Discoïd lupus érythématosus treated with
Plaquenil.
Arch. Derm. and Syph. 73, 572, Feb. 1956
- 6 - DEARBORN E. H. , KEISEY F. E. , OLDMAN and
GEILLING C. M. K.
Studies on Antimalarials, the accumulation and excretion of Atabrine.
Jal. Pharmacol. and Exper. Thérap. 78,
120, 1943

7 - DEGOS R.

Traitement du L. E. A. par la Nivaquine. Lupo-érythémato-viscéríte maligne. Ent. de Bichat. Med. 1954, p. 319
Exp. Scient. Franc. Ed. Paris

8 - DEGOS R.

Place de la corticothérapie en dermatologie. Confrontation thérapeutique de l'Hopital Necker.
Presse Med. 1957, 65,83, 1065.

9 - DUBOIS E. L.

Atabrine in treatment of systémic and discoïd L. E.
J. A. M. A. Arch. Intern. Med. 1954, 94, 1, 131

10 - DUBOIS E. L.

Current thérapy of systemic L. E. a comparative evaluation of corticostéroïds and their side effects with emphasis on fifty patients treated with Dexamethasone.
J. A. M. A. 1960, 173, 1633

11 - DUPERRAT B.

Le lupus érythémateux disséminé
Flammarion Ed. Paris 1958

12 - GLICK L.

Fatal agranulocytosis during treatment with Amodiaquine.
Brit. Med. Jal. 1,932, April 1957

13 - GOLDMAN L. , COLE D. P. , PRESTON R. H.

Chloroquine diphosphate in treatment of discoïd L. E.
J. A. M. A. 1953, 152, 15, 1428

III.

14 - GOODE P.

Plaquenil in the treatment of cutaneous
L. E.

Brit. Jal. Dermat. 176-178, May 1958

15 - GRACIANSKY P. de, GRUPPER Ch.

Pigmentation anormale cutanéomuqueuse
et souslinguée au cours du traitement
par la Nivaquine et la Flavoquine de deux
cas de L. E. chronique.

Bull. Sté. Fr. Derm. Syph. Tome 63,
n° 5, 1956, p. 444-446

16 - GRACIANSKY P. de, GRUPPER Ch. avec la colla- boration ophtalmologique de BREGEAT P. et JUGE P.

Kératopathies des A. P. S.

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1960, 937

17 - GRUPPER Ch.

Lupus érythémateux et A. P. S. Expérien-
ce personnelle avec la Nivaquine. Les
avantages sur la Quinacrine (à propos de
41 cas).

Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1953;
n° 32-33, p. 1077

18 - GRUPPER Ch.

Lupus érythémateux et A. P. S. Expérience
personnelle avec la Nivaquine. Ses avan-
tages sur la Quinacrine (à propos de 36
cas).

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 60, n° 5, p. 423

19 - GRUPPER Ch.

Incidents et accidents des A. P. S. dans le
traitement du L. E.

Vè Coll. Fil. Marseille Soc. Fr. Dermat.
J. Charpy, p. 156, -171, Masson Ed. Paris
1955

- 20 - GRUPPER Ch, GONNARD P. , LEGRAND J. C.
 Collagénoses et métabolisme des
 acides aminés aromatiques.
 Bull. Soc. Fr. Derm. et syph. 1959
 66, 4, p. 535-540
- 21 - GRUPPER Ch, RAITER B. , HEWITT J. , DAUSSET
 J. , LAVERGNE H.
 Lupus érythémateux aigu. Guérison
 par la Nivaquine.
 Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1954
 61, 4, p. 350
- 22 - HASERICK J. R. ,
 Six years' survival in severe systemic
 L. E.
 A. M. A. Arch. of Dermat. May 1957
 75, 5, 706
- 23 - HECHT G.
 Die Verteilung des Atebrins in Orga-
 nismus.
 Arch. f. Exp. Path. und Pharm. 183
 87, 1936
- 24 - HOLLANDER E.
 Der lupus erythematosus
 Berlin Klin. Woch. 1902, 39, 705
- 25 - HOBBS H. E. , CALMAN C. D.
 Les complications oculaires du traite-
 ment par la Chloroquine.
 Lancet 1207-1209, 1958
- 26 - KERUZORE A. , COSTE F. , DELBARRE F.
 Le traitement des rhumatismes in-
 flammatoires par les antimalariques,
 Chloroquine et Hydroxychloroquine.
 Sem. Hop. Avril 1960

- 27 - LANGE K. , MATZNER M. J.
The distribution of Atabrine in the blood,
the skin and its appendages.
J. Lab. and Clin. Med. 31,742,1946
- 28 - LAYANI F.
L. E. aigu. Guérison par la Nivaquine
seule. (premier cas).
Soc. Med. Hop. Paris 1954,56,III
- 29 - LEWIS H. M. , FRUMESS J. M.
Plaquenil in the treatment of discoïd
L. E.
Arch. Derm. Syph. 73,576,1956
- 30 - LISNER K.
Traitement du L. E. avec la Plasmoqui-
ne.
Zbl. Hantgesch, Juin 1954, 48,6 ,273
- 31 - Mc CHESNEY E. W. , NACHOD F. C. , TAINTER
M. L.
Treatment of L. E. by antimalarial.
Jal. of Invest. Derm. 29,2, Aug. 1957
p. 97-104
- 32 - Mc CHESNEY E. W. , Mc AUCLIFF J. P.
Comparative biochemical properties of
Chloroquine and Hydroxychloroquine.
Reusselaer N. Y. , Vol. II, n° 12, Dec. 1961
p. 800-810
- 33 - MARTENSTEIN H.
Lupus erythematosus and tuberculos cervi-
cal adenopathy. Treatment with Plasmochin.
Zbl. Hangeschl 1928,27,248
- 34 - MULLINS, WATTS, WILSON
Plaquenil in the treatment of lupus ery-
thematosus.
J. A. M. A. June 1956,161,6,p. 879-881

35 - PAGE MF.

Traitement du L. E. par la Mepacrine.

Lancet 1951, 261, 6687-755

36 - PAYNE J. F.

A post graduate lecture on L. E.

Clin. J. 1894, 4, 223

37 - PERRY H. O. and col.

Nearly fatal reaction to Amodiaquine;

J. A. M. A. 179, 8, 598, Feb. 1962

38 - PROKOPTCHOUK A. J.

Traitement du L. E. par l'Acricquine

Vestnik Venerol. i derm. 1940, n° 2, 3, 23.

39 - PURCKHAUER

Rapport sur le traitement d'un lupus erythemateux par la Plasmoquine.

Zbl. Hantgesch. 1937, 55, n° 3, 90

40 - SCHNEIDER J.

Etude pharmacodynamique et thérapeutique des A. P. S. chez l'homme.

Actual. Pharm. 1951, 105, 155

41 - SELIGMANN M.

Données récentes sur le phénomène L. E. et sur les anticorps du L. E. disséminé.

Presse Med. 1961, 69, 1643

42 - SELIGMANN M.

Anticorps anti-nucléaires du L. E. in : Detection of antigen-antibody reactions.

C. I. O. M. S. Intern. Symposium. Blackwell. Ed. Paris 1962

43 - TAYLOR J. L. , COLES R. B.

Hydroxychloroquine in the treatment
of discoïd lupus

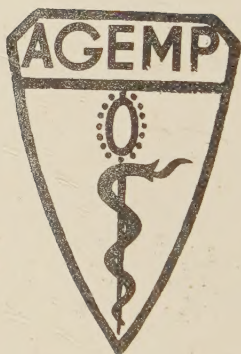
Derm. Soc. Winter 1958, n° 41

44 - VILANOVA X. , MORAGAS J. M. de

Lupus érythémateux et Atebrine. Un
cas de mort.

Ann. Derm. Syph. Juillet-Aout 1953
80,4,360





AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS Ve

Téléphone : ODÉon 58.90